

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

No 365

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

ETUDE CLINIQUE ET PATHOGÉNIQUE

DES

Arthropathies Sériques

PAR

ROBERT DELGOVE

Lauréat de l'Ecole de Médecine de Rouen
Ex-Externe des Hôpitaux de Paris

Président : E. SERGENT, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1922

306

365

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 D.

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN.....

PROFESSEURS.....

Anatomie.....
 Anatomie médico-chirurgicale.....
 Physiologie.....
 Physique médicale.....
 Chimie organique et chimie générale.....
 Bactériologie.....
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....
 Pathologie et Thérapeutique générale.....
 Pathologie médicale.....
 Pathologie chirurgicale.....
 Anatomie pathologique.....
 Histologie.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Thérapeutique.....
 Hygiène.....
 Médecine légale.....
 Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
 Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la 1^{re} enfance.....
 Clinique des maladies des enfants.....
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
 Clinique des maladies du système nerveux.....
 Clinique des maladies contagieuses.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchement.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique.....
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....
 Clinique thérapeutique chirurgicale.....
 Clinique propédeutique.....

M. ROGER

MM.

NICOLAS
 CUNEO
 CH. RICHEL
 André BROCA.
 DESGREZ
 BEZANÇON
 BRUMPT
 MARCEL LABBE
 RENON
 LECENE.
 LETULLE
 PRENANT
 POUCHET
 CARNOT
 LÉON BERNARD
 BALTHAZARD
 MENETRIER
 ROGER
 ACHARD
 WIDAL
 GILBERT
 CHAUFFARD
 MARFAN
 NOBECOURT
 CLANDE
 JEANSELME
 PIERRE MARIE
 TEISSIER
 DELBET
 LEJARS
 HARTMANN
 GOSSET
 DE LAPERSONNE
 LEGUEU
 BAR
 COUVELAIRE
 BRINDEAU
 J. L. FAURE
 AUGUSTE BROCA
 VAQUEZ
 SEBILEAU
 DUVAL
 SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI
 ALGLAVE
 BASSET
 BAUDOIN
 BLANCHETIERE
 BRANCA
 CHAMPY
 CHEVASSU
 CHIRAY
 CLERC
 DEBRÉ
 DESMAREST

DUVOIR
 FIESSINGER
 GARNIER
 GOUGEROT
 GREGOIRE
 GUENIOT
 GUILLAIN
 HEITZ-BOYER
 JOYEUX
 LABBÉ (HENRI)
 LAIGNEL-LAVASTINE
 LANGLOIS

LARDENNOIS
 LE LORIER
 LEMIERRE
 LEQUEUX
 LEREBoullet
 LERI
 LEVY-SOLAL
 MATHIEU
 METZGER
 MOCQUOT
 MULON
 OKINCZYC
 PHILIBERT

RATHERY
 RETTERER
 RIBIERRE
 RICHAUD
 ROUSSY
 ROUVIERE
 SCHWARTZ (A)
 TANON
 TERRIEN
 TIFFENEAU
 VILLARET

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE ROUEN

MONSIEUR LE PROFESSEUR CERNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HALIPRÉ

■ DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR DARIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR POZZI (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR PR. MERKLEN

MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX RAMOND

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ JOUSSET

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

*Faible témoignage de reconnais-
sance pour la bienveillance qu'il
n'a cessé de nous témoigner.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT

PROFESSEUR DE CLINIQUE PROPEDEUTIQUE

MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Pour le grand honneur qu'il
nous fait en acceptant la prési-
dence de notre thèse.*

INTRODUCTION

Importance Pratique et Doctrinale du sujet

Le premier septembre 1894, au Congrès de Budapesth, M. Roux apportait les premiers résultats obtenus dans le traitement de la diphtérie par la sérothérapie. Ces résultats étaient si favorables, si merveilleux, que la sérothérapie, d'emblée, par un coup de maître, se plaçait aux premiers rangs de nos méthodes thérapeutiques. A côté du sérum antidiphtérique naissaient une multitude de sérums, variés autant par leurs propriétés curatives que par leur origine. Tous ne répondirent pas d'emblée aux espoirs que l'on avait fondés, mais la voie était ouverte, les progrès furent rapides, et aujourd'hui notre arsenal thérapeutique compte de nombreux sérums dont la valeur n'est plus à discuter. A côté de ses propriétés curatives, le sérum possède malheureusement des propriétés toxiques, et son injection provoque parfois des accidents dits sériques parmi lesquels se rangent les arthropathies.

Les accidents sériques furent observés et décrits dès les premières injections. On s'est occupé beaucoup des érythèmes; puis, dernièrement, les accidents généraux graves occupèrent davantage l'attention. Au

milieu de tous ces accidents les arthropathies restèrent toujours simplement signalées; aucune étude spéciale ne leur fut jusqu'ici réservée. Le sujet cependant nous paraît présenter une importance doctrinale et pratique. Son importance doctrinale consiste dans les données cliniques, étiologiques et pathogéniques que l'étude des arthropathies permet de préciser. Son importance pratique réside dans le pronostic et surtout le traitement de ces accidents. Le pronostic est toujours bon; les arthropathies guérissent avec *restitutio ad integrum*. La guérison est hâtée par le traitement. Le praticien peut couper court une crise d'arthropathies sériques. Le fait est important car il n'en est pas encore de même des autres accidents sériques.

Ce fut sur les conseils de notre maître, M. le Professeur agrégé André Jousset, que nous avons entrepris cette étude. Depuis longtemps, M. A. Jousset avait remarqué des modifications des urines au cours des accidents articulaires post sérothérapiques. Les résultats des premières analyses servirent de base à sa théorie pathogénique: « le rhumatisme dit sérique n'est qu'un rhumatisme auto-toxique; les arthropathies sériques sont en tous points comparables à celles de la goutte aiguë ». Avant toute publication, M. Jousset se proposait de recueillir un plus grand nombre de documents et organisait dans son service un plan de recherches. Des analyses d'urines furent faites d'abord avant tout traitement sérothérapique, puis en série au moment des accidents articulaires. A ce moment nous avons l'honneur d'être l'externe

de M. Jousset. Avec son obligeance jamais en défaut, il voulut bien nous intéresser à ses recherches et aujourd'hui il nous permet de publier les résultats obtenus grâce à son initiative. L'étude du syndrome urologique est le chapitre important de ce travail. Elle est la base qui nous a permis d'entreprendre une étude générale des arthropathies sériques. Ce que nous devons à M. Jousset, vous le devinez sans peine : c'est tout notre travail ; aussi nous est-il difficile de trouver les mots qui exprimeraient entièrement notre reconnaissance. Nous lui devons plus encore. Pendant près de deux années, nous fûmes attaché directement à son service. Hors de ces années fructueuses, nous avons toujours eu plaisir à y revenir comme pour respirer « l'air de la maison ». Toujours avec le meilleur accueil nous avons trouvé la bonne parole et c'est à M. André Jousset que nous devons notre formation médicale, en prenant ce mot dans son sens le plus large, nous voulons dire notre formation de médecin. Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

Pour préciser notre travail, nous dirons que nos observations furent prises chez des tuberculeux traités par des injections généralement massives — 80 ou 100 centimètres cubes — de sérum antituberculeux préparé par M. Jousset. C'est un sérum équin, tyndalisé par chauffage à 56° pendant trois jours consécutifs, durant une heure chaque jour. Ces observations portent sur quarante-sept malades avec un total de

deux cent une injections, cent soixante furent faites par la voie hypodermique, quarante-et-une par la voie rectale. Nous avons constaté quatre-vingt-neuf réactions toutes à la suite d'injections sous-cutanées. Sur ces quatre-vingt-neuf nous relevons vingt-six cas d'arthropathies chez vingt-deux malades. Sept sont à la suite d'une seule injection, quatorze à la suite d'injections subintrantes, une à la suite de réinjection, quatre sont des récidives. Les analyses des urines furent faites chez treize malades; le total des analyses est de vingt-deux. Ces analyses portent sur le dosage des phosphates et des purines, c'est-à-dire acide urique plus bases xanthiques. Les dosages furent faits (1) d'après les procédés classiques : pour les phosphates le procédé de l'azotate d'urane avec la teinture de cochenille comme indicateur coloré; pour les purines le procédé de Denigès.

Il nous fut permis, dans d'autres services, d'observer des arthropathies sériques à la suite de divers sérums. Ces cas n'entrent pas dans nos statistiques puisqu'il s'agissait de malades choisis. Dans ces cas étrangers au service, aucune thérapeutique spécifique ne fut prescrite et c'est ainsi que nous avons étudié l'évolution spontanée des arthropathies sériques. Il s'agissait souvent dans ces cas d'arthropathies généralisées. Si nous ne publions pas ces observations, c'est qu'elles

(1) Nous prions MM. Lachartre et Auger, qui ont bien voulu se charger de nos analyses d'urines, d'agréer tous nos remerciements pour leur gracieuse obligeance.

sont en tous points identiques; elles se superposent si exactement, qu'il nous a suffi d'en retrancher les dates pour avoir le type clinique des arthropathies généralisées que nous décrirons.

HISTORIQUE

Les arthropathies ne furent pas signalées parmi les premiers accidents sériques observés par M. Ch. Ruchet, en janvier 1891, à la suite d'injections sous-cutanées de sérum frais de chien. L'érythème, le prurit, l'urticaire plus ou moins généralisée sont cités ; des arthralgies il n'en est pas encore question. M. Roux, dans son rapport à Buda-Pesth, signale chez un enfant un « gonflement articulaire léger ». Il s'agit probablement d'une manifestation articulaire sérique, mais ses rapports avec le sérum ne sont pas envisagés. Bientôt après les observateurs précisent les caractères de ces arthropathies. Ils signalent que les éruptions sériques peuvent s'accompagner d'élévation thermique et de quelques douleurs articulaires ou juxta articulaires rhumatoïdes (Burlureaux et Legendre) « arthralgies assez intenses et assez durables pour simuler une poussée de rhumatisme articulaire aigu » (Legendre et Moizard). Enfin, la première description clinique en est donnée par M. Sevestre. « Vers le treizième ou le « buatorzième jour, on peut observer une série d'accidents que je désigne sous le nom de tardifs. Le « début de ces accidents est marqué en général

« par une élévation de température et souvent par
« des vomissements; puis très rapidement survien-
« nent des douleurs articulaires et une éruption plus
« ou moins généralisée. Les douleurs se manifestent
« d'abord dans une articulation isolée, la hanche, la
« mâchoire, les articulations vertébrales, mais ne
« tardent pas à envahir les autres articulations, passent
« de l'une à l'autre sans s'y fixer plus que un ou deux
« jours. La douleur est très vive, quelquefois atroce,
« arrachant des cris au malade. Cependant si l'on
« examine la jointure, on la trouve à peine tuméfiée.
« L'éruption et les arthropathies s'accompagnent d'une
« fièvre plus ou moins intense et de phénomènes géné-
« raux plus ou moins graves. L'apparition des accidents
« a lieu à une époque presque fixe, à peu près toujours
« vers le treizième jour après l'injection, en tous cas
« du onzième au quinzième. Puis après avoir duré
« trois, quatre ou cinq jours, les phénomènes s'amen-
« dent progressivement, souvent assez vite et ne
« tardent guère à disparaître complètement, laissant
« seulement à leur suite un certain degré d'affaisse-
« ment qui n'est cependant pas toujours en rapport
« avec l'intensité des phénomènes observés. Dans
« quelques cas les accidents sont moins intenses et se
« bornent à une éruption légère, à quelques douleurs
« articulaires isolées et fugaces ».

Cette description clinique dont rien n'est à retranscrire date de janvier 1896. Depuis cette date on a souvent parlé des arthropathies, mais seulement pour les signaler au passage. A part quelques observations où

il s'agit du reste d'une forme spéciale pseudo tétanique que nous étudierons et où les arthropathies sont plus soigneusement décrites, aucun mémoire, même celui de Von Pirquet et Schick, ne donne une étude clinique plus approfondie des arthropathies sériques.

Quant à la pathogénie, elle ne fut jamais différenciée de celle des autres accidents sériques jusqu'à une publication récente de MM. Jousset et Binet. Ces auteurs, en étudiant la pathogénie de l'hypotension tardive qu'ils considèrent comme un accident auto-toxique, émettent l'opinion qu'il faut par cette même pathogénie expliquer le déterminisme des arthropathies. C'est cette théorie que nous chercherons à démontrer.

DESCRIPTION CLINIQUE

Les arthropathies sériques se présentent cliniquement sous des aspects assez variés. A côté de formes spéciales que nous étudierons comme formes cliniques, il est deux types habituels que nous décrirons. Nous nous attacherons tout spécialement à la description des symptômes articulaires. Nous ne pourrions oublier toutefois que les arthropathies sont cliniquement un des facteurs de syndrome tardif des accidents sériques. Comme chacun de ces facteurs, elles peuvent être le seul élément clinique appréciable; mais le plus souvent il s'agit d'un véritable syndrome et notre étude nous aurait paru incomplète et peu clinique si nous n'avions rapidement signalé les autres accidents qui accompagnent les arthropathies. Nous étudierons spécialement, à côté des arthropathies, le syndrome urologique à la suite des injections de sérum et nous verrons les modifications importantes qui s'y rencontrent et combien celles-ci sont en rapport intime avec les arthropathies.

INCUBATION.

L'incubation des arthropathies sériques est facile à déterminer lorsque le malade n'a reçu qu'une seule injection.

En principe, c'est au cours du deuxième septennaire qui suit cette injection que les arthropathies apparaissent. Les variations entre les diverses statistiques sont insignifiantes. Pour M. Gillard elles apparaissent le plus souvent du neuvième au quinzième jour. Pour MM. Sevestre, Martin, Coldefy, Bassal et Serr du treizième au quinzième jour. M. Jousset, sur trois cents observations, a trouvé la grosse majorité des cas entre le dixième et le quatorzième jour.

Nos observations personnelles ne portent que sur sept cas d'arthropathies succédant à une seule injection. Elles furent plutôt précoces : deux fois sept jours, une fois huit jours, une fois neuf jours, deux fois dix jours et une fois quatorze jours. La moyenne semblerait chez nos malades, tous adultes, correspondre au neuvième jour. Nous ne tirons aucune conclusion de ces chiffres dont le nombre est trop restreint. Signalons toutefois que Klein, dans un mémoire portant sur six cas survenus chez des soldats, signale le dixième jour. Mais que les arthropathies surviennent au neuvième ou au douzième jour, elles restent dans tous les cas un symptôme tardif, le plus tardif de tous les accidents sériques.

A la suite d'une réinjection, c'est-à-dire injection faite plus de onze jours après l'injection précédente,

l'incubation est accélérée, les arthropathies surviennent un à cinq jours après la réinjection. Ces cas sont rares ; nous avons pu cependant en observer trois exemples.

Dans les cas où les injections furent pour ainsi dire subintrantes, c'est-à-dire se succédant à quelques jours, l'incubation est plus difficile à déterminer, car on ne sait à quelle injection rapporter les arthropathies. Dans la majorité des cas, il est bon de compter à partir de la première injection. L'incubation dans ces cas aurait tendance à être prolongée. Dans nos quatorze observations nous avons trois fois des arthropathies au dixième jour, deux fois au onzième et au douzième, quatre fois au quatorzième, une fois au quinzième, au dix-septième et au dix-huitième jour, soit en moyenne le treizième jour.

En résumé, pour les arthropathies sériques l'incubation est de dix à quatorze jours après une première injection. Elle est de un à cinq après une réinjection. Elle a tendance à se prolonger après des injections subintrantes. Elle reste toujours l'incubation la plus longue des accidents sériques.

PÉRIODE D'ÉTAT.

Parmi les formes habituelles des arthropathies sériques, il est facile de schématiser deux types, l'un d'arthropathies généralisées, l'autre d'arthropathies localisées à quelques articulations.

■ TYPE GÉNÉRALISÉ. — C'est un type assez habituel lorsque les arthropathies présentent une certaine intensité. Vers le douzième jour après une injection de sérum, brusquement le malade est pris de douleurs localisées aux articulations et à leur voisinage. Il éprouve une sensation d'impotence et en cherchant à la vaincre il fait quelques mouvements qui sont très douloureux. Il s'agit d'une arthralgie essentiellement polyarticulaire et le plus souvent nettement symétrique. Toutes les articulations ne sont pas prises d'emblée. Souvent il y a comme une marche ascendante du processus. Les douleurs débutent par les membres inférieurs au niveau des articulations tibio-tarsiennes, des genoux puis des hanches. Rapidement elles gagnent les membres supérieurs : les épaules, les coudes, les poignets et les articulations métacarpo-phalangiennes. Enfin vers la fin du premier jour elles se localisent aux articulations de la face et du cou : articulations temporo-maxillaires et cervicales. Nous n'avons cité que les principales articulations, mais il faut savoir que toutes peuvent être intéressées, aussi bien celles du tarse que celles des phalanges, les radio-cubitales, les vertébrales inférieures aussi bien que les articulations des osselets (c'est aux arthropathies de la chaîne des osselets qu'il faut attribuer la surdité quelquefois rencontrée pendant la période des arthropathies).

A l'examen, les signes objectifs sont variables. Ils peuvent être nuls et cela se rencontre dans près de la moitié des cas. Dans les autres cas, il y a de l'œdème

périarticulaire, quelquefois une légère hydarthrose. La rougeur des téguments est inconstante.

Comme signe fonctionnel : la douleur. La douleur spontanée est plus ou moins vive ; les malades éprouvent surtout une sensation de gêne d'autant plus marquée qu'il y a plus de gonflement articulaire ou périarticulaire. La douleur provoquée par le moindre mouvement actif ou passif, ou par la pression est par contre extrêmement intense. Souvent à l'arthralgie se joint de la myalgie. La douleur s'étend aux masses musculaires avoisinantes ; tantôt elle est plus marquée au niveau des muscles, tantôt, cas le plus fréquent, elle est maxima au niveau des articulations.

Le second jour ces douleurs polyarticulaires et erratiques sont souvent, principalement dans les cas où il n'y a pas de signes objectifs, atténuées au niveau des membres inférieurs, mais elles présentent leur paroxysme au niveau de la face et du cou. Quelquefois une épaule ou une main est restée très douloureuse. Au niveau des articulations temporo-maxillaires, la myalgie des masticateurs est pour ainsi dire constante : d'où un trismus souvent intense ; le malade ne peut ouvrir la bouche, l'alimentation ne saurait être que liquide. Souvent également, myalgie des masses musculaires paravertébrales, d'où contracture et raideur de la nuque. Tout mouvement de latéro-torsion aussi bien que de flexion et d'extension est très douloureux.

Ces symptômes persistent avec cette intensité deux ou trois jours. Le quatrième ils sont déjà atténués et

disparaissent complètement le cinquième jour.

A côté de ce type généralisé on peut rencontrer :

TYPE LOCALISÉ A QUELQUES ARTICULATIONS. —

Cet aspect clinique est plus fréquent encore que le précédent, il est surtout caractéristique des formes discrètes d'arthropathies.

L'affection demeure polyarticulaire et erratique, mais seulement quelques articulations sont prises, généralement les unes après les autres. Le processus saute rapidement d'une articulation à une autre pour venir bientôt se fixer à une ou deux qui resteront particulièrement douloureuses. Le caractère de bilatéralité ne se rencontre guère qu'au niveau des articulations temporo-maxillaires, quelquefois aux mains, plus rarement aux épaules. Les signes physiques, gonflement et rougeur, peuvent exister mais sont assez inconstants. La myalgie accompagne souvent l'arthralgie, principalement au niveau de la face et du cou.

Toutes les articulations peuvent être touchées; mais certaines sont manifestement beaucoup plus souvent atteintes, Nous citerons les tibio-tarsiennes, les articulations des genoux, des épaules, plus souvent encore les métacarpo-phalangiennes, les cervicales, enfin et surtout les articulations temporo-maxillaires. Les douleurs sont spontanées mais surtout provoquées par la pression et les mouvements. Elles persistent hors de toute thérapeutique pendant trois ou quatre jours, souvent moins longtemps.

PHÉNOMÈNES LOCAUX ASSOCIÉS. — A côté des phénomènes articulaires dont on ne peut séparer les

myalgies, il existe fréquemment d'autres manifestations sériques : une adénopathie ou un érythème. Celui-ci a un début généralement plus précoce. Lorsqu'il a disparu avant le début des arthropathies, il y a spécialement chez les sujets hypersensibles, une nouvelle poussée, un nouveau rash érythémateux.

PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX. — Les arthropathies s'accompagnent en outre le plus souvent de phénomènes généraux.

La température est généralement élevée. Au moment de la poussée articulaire elle monte brusquement entre 38° et 39°, quelquefois elle se rapproche de 40°.

Le pouls est rapide — tachycardie parallèle à l'hyperthermie. Il est petit par suite de l'hypotension artérielle qui existait depuis quelques jours, mais est à ce moment particulièrement marquée (Jousset et Binet).

Le sang présente des modifications dans sa formule et dans sa coagulabilité. Il y a leucopénie succédant à l'hyperleucocytose qui avait suivi immédiatement l'injection (Lesne et Ch. Richet fils, Binet). Il y a retard de la coagulation (Binet).

SYNDROME UROLOGIQUE. — Le syndrome urinaire au moment des arthropathies sériques ne fut jamais étudié. Les auteurs s'attachèrent surtout à l'étude des modifications rencontrées dans les urines immédiatement après l'injection (vingt-quatre heures le plus souvent).

Les résultats cliniques ou expérimentaux ne concordent pas. La quantité des urines est augmentée pour les uns (Mya, Charrin, Roger, Poix), elle est diminuée pour d'autres (Variot et Cochin); pour certains enfin (Karlinski) elle n'est nullement modifiée. L'urée est en excès pour Cardeillac et Poix. D'après Mongour le taux de l'azote est doublé le lendemain de l'injection puis revient progressivement à la normale. L'augmentation se fait dans le rapport de 1 à 2, 7 d'après Charrin et Roger.

Pour les phosphates et les chlorures, d'après Mongour, l'inversion de la formule phosphates et chlorures que l'on trouve dans la diphtérie est détruite par le sérum. Pour Poix, au contraire, les modifications apportées par une injection de sérum normal ou antidiphtérique sur le taux des chlorures et des phosphates, ne sont pas suffisamment constantes pour être consignées; d'autre part, si elles existent, elles sont toujours légères. Pour Charrin et Roger, il y a augmentation de l'acide phosphorique dans le rapport de 1 à 6, 4 et à 3 et diminution des chlorures dans le rapport de un à 0,8 et 0,6.

Desgrez étudia les modifications urinaires comme contribution à l'étude du sérum, mais aucune loi générale ne ressort de ses expériences.

Depuis il ne fut plus question du syndrome urologique qui était resté sans être précisé. Quant au rapport entre ses modifications et les arthropathies, il ne fut jamais établi. Des modifications précises et constantes existent cependant après toute injection de sérum.

Elles sont particulièrement importantes dans les cas où surviennent des arthropathies. Nous chercherons à mettre en lumière ces quelques points.

Nous avons résumé ci-dessous douze de nos observations dans lesquelles nous avons recherché le rapport des purines aux phosphates. Dans les 9 premiers cas il y eut des arthropathies, dans les trois derniers il n'y eut que des accidents divers. Normalement, la quantité des purines éliminées chaque jour est en moyenne de 0 gr. 70. Bien des auteurs signalent plutôt moins et donnent 0 gr. 60 comme moyenne. Nous prenons le chiffre fort de 0,70 répondant à une moyenne de 0,58 d'acide urique plus 0,12 de bases xanthiques. Le taux normal des phosphates exprimé en acide phosphorique est d'environ 2 gr. 80. Nous avons choisi le rapport Purines sur Phosphates déjà établi par Zerner qui lui donne une valeur de 0,28 dans les cas normaux. Soulignons immédiatement la valeur pathogénique de ce rapport.

Auprès des résultats des analyses d'urines nous avons indiqué les accidents sériques remarqués.

Comment interpréter ces résultats ? Deux faits importants sont constants : l'oligurie et l'élévation de la valeur du rapport de Zerner.

L'oligurie. — Nous avons indiqué le volume des urines de vingt-quatre heures sur lequel était fait le prélèvement pour l'analyse. Nous avons exposé quelques résultats entre deux parenthèses : ce sont ceux dont il ne faut pas tenir compte au point de vue volume des urines éliminées, les malades étant soumis à ce moment

aux effets de la théobromine. Tous les autres résultats sont concordants : il y a oligurie.

L'élévation du rapport des Purines sur les Phosphates est également constante. Cette modification peut tenir à l'un quelconque des deux facteurs; mais en règle presque générale *il y a à la fois augmentation des purines et diminution des phosphates*. Les modifications sont telles que nous arrivons à un rapport généralement au-dessus de l'unité. Dans un cas il atteint 6,92, soit un chiffre vingt-cinq fois plus fort que la normale. On ne peut donc parler de variations physiologiques.

Par rapport aux arthropathies, et ceci est le résumé de notre étude du syndrome urologique, deux faits sont importants :

1^o Après toute injection de sérum il y a augmentation de la valeur du rapport purines sur phosphates. Ce rapport est généralement beaucoup plus marqué lorsqu'il y a des arthropathies;

2^o Ces modifications urologiques persistent un temps plus long que la crise articulaire. Elles la précèdent et lui succèdent, mais elles présentent leur acmé au moment où éclatent les manifestations articulaires. Le rapport augmente progressivement les jours précédents. Le lendemain de la crise, il redescend brusquement sans atteindre la normale, qu'il atteint ensuite plus ou moins lentement.

Notons que si, au cours de la période d'augmentation progressive qui précède les arthropathies on fait une réinjection, le rapport baisse brusquement pour

remonter ensuite. Ceci explique l'incubation prolongée après les injections subintrantes. Nous verrons l'importance pathogénique de ce fait.

OBSERVATION N° 1

Mlle C..., 27 ans. Tuberc. pulm. ulcéro caséeuse du lobe sup. dr.

4 et 7 février Sérum 80 et 40 cc. sous-cutané.

9-10 et 11 — Urticaire.

Urines. Vol. 930.

Purines 1,02 0/00; 0,94 en 24 heures.

Phosphates 1,71 0/00; 1,59 en 24 heures.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,59$$

13 au 14 — Urines. Vol. 750.

Purines 1,32 0/00; 0,99 en 24 heures.

Phosphates 1,15 0/00; 0,86 en 24 heures.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 1,15$$

14 — Sérum 40 cc. sous-cutané.

14 au 15 — Urines. Vol. 630.

Purines 1,36 0/00; 0,85 en 24 heures.

Phosphates 2,13 0/00; 1,34 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,64$$

21 au 22 — Arthropathies.
 Urines. Vol. 980.
 Purines 0,84 0/00; 0,82 en 24 heures.
 Phosphates 0,42 0/00; 0,41 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 2$$

OBSERVATION N° 2

Mlle M..., 27 ans. Tubercul. pulm. fibro caséreuse grave.
 7 et 17 janvier Sérum 80 et 80 cc. sous-cutané.
 18 — Phénomènes d'Arthus.
 22 au 24 — Arthropathies.
 23 au 24 — Urines.
 Purines 0,88 0/00.
 — Phosphates 0,58 0/00.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 1,52$$

 25-26 — Urines. Vol. 800.
 Purines 1,23 0/00; 0,98 en 24 heures.
 Phosphates 1,37 0/00; 1,10 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,9$$

 1-2 février Urines. Vol. 520.
 Purines 1,28 0/00; 0,66 en 24 heures.
 Phosphates 2,21 0/00; 1,15 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,58$$

OBSERVATION N° 3

Mlle B..., 18 ans, péritonite tuberculeuse.
 29 octobre Sérum, 100 cc. sous-cutané.

6-10 et 11 nov. Sérum 80 + 60 + 60 cc. sous-cutané.
 3 janvier Sérum, 20 cc. sous-cutané.
 4 — Arthropathies, 24 heures après réinjection.
 4-5 — Analyse des urines.
 Purines 7,96 0/00.
 Phosphates 1,15 0/00.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 6,92$$

OBSERVATION N° 4

Mlle S... Irène, 20 ans, tuberculose pulm. poussée congestive sur une forme ulcéro caséeuse.

2 mars Sérum. 60 cc. sous cutané
 2 au 3 — Analyse des urines. Vol. 830.
 Purines 0,74 0/00; 0,61 en 24 heures.
 Phosphates 1,56 0/00; 1,29 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,47$$

9 au 10 — Analyse des urines. Vol. 825.
 Purines 1,12 0/00; 0,92 en 24 heures.
 Phosphates 2,22 0/00; 1,83 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,50$$

10 — Sérum, 80 cc. sous-cutané.
 14 — Arthropathies.
 14 au 15 — Analyse des urines. Vol. 540.
 Purines 0,67 0/00; 0,36 en 24 heures.
 Phosphates 2,67 0/00; 1,44 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,25$$

OBSERVATION N° 5

Mlle B.... Tuberculose pulm. ulcéro caséreuse, avec poussée évolutive.

12 avril	Sérum, 80 cc. sous-cutané.
18 —	Urticaire.
21 —	Arthralgies.
23-24 —	Analyse des urines. Vol. (975). Purines 1,44 0/00; 1,40 en 24 heures. Phosphates 1,45 0/00; 1,41 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 1$$

OBSERVATION N° 6

Mlle P..., tuberculose pulm. aiguë.

14 au 25 avril	Sérum, 100 et 20 cc. sous-cutané.
26 —	Arthralgies.
8 au 9 mai	Analyse des urines. Vol. (890). Purines 0,73 0/00; 1,37 en 24 heures. Phosphates 0,78 0/00; 1,47 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,93$$

OBSERVATION N° 7

Pierre G..., tuberculose pulm. caséreuse avec poussée évolutive.

21 mars	Sérum, 80 cc. sous-cutané.
27 —	Urticaire.

- 28-29 — Analyse des urines. Vol. 540.
Purines 1,64 0/00; 0,88 en 24 heures.
Phosphates 1,41 0/00; 0,75 —
31 — Arthralgies.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 1,16$$

OBSERVATION N° 8

Mlle J..., 21 ans. Poussée aiguë dans une tuberculose caséuse localisée.

- 25 mars Sérum 40 cc. sous-cutané.
1 avril Arthralgies.
1 et 3 mai Sérum 20 et 60 sous-cutané.
6 — Arthropathies.
7 au 8 \ — Analyse des urines. Vol. (570).
Purines \ 1,38 0/00; 0,78 en 24 heures.
Phosphates 3,95 0/00; 2,25 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,35$$

OBSERVATION N° 9

Charles L..., 18, ans. Bacillose avortive, pleuro-pulmonaire.

- 21 février Sérum 40 cc. sous-cutané.
1 mars Urticaire généralisée.
2-3 — Arthropathies.
Analyse des urines. Vol. (3.650).
Purines 0,35 0/00; 1,27 en 24 heures.
Phosphates 0,41 0/00; 1,50 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,85$$

OBSERVATION N° 10

Eugène P..., 43 ans, tuberc. pulm. ulcéro caséeuse, avec poussée évolutive.

14 janvier Sérum 100 cc. sous-cutané.

19 — Urticaire.

19-20 — Analyses des urines.

Purines 1,21 0/00.

Phosphates 0,62 0/00.

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 2$$

28 — Sérum 100 sous-cutané.

31 — Urticaire.

31-1 février Analyse des urines. Vol. 320.

Purines 1,18 0/00; 0,37 en 24 heures.

Phosphates 2,70 0/00; 0,86 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,43$$

OBSERVATION N° 11

Paul B..., tuberc. pulm. ulcéro caséeuse bilatérale avec poussée évolutive.

16 et 20 février Sérum 100 et 100 cc. sous-cutané.

23 — Erythème. Urticaire.

23-24 — Analyses des urines. Vol. 275.

Purines 1,74 0/00; 0,47 en 24 heures.

Phosphates 4,62 0/00; 1,27 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,37$$

- 24 — Urticaire généralisée.
 26-27 — Analyse des urines. Vol. (1,280).
 Purines . 1,66 0/00; 2,12 en 24 heures.
 Phosphates 2,33 0/00; 2,98 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,71$$

OBSERVATION N° 12

- René R..., tuberc. pulm. forme congestive.
 20 et 25 février Sérum 100 et 100 cc. sous-cutané.
 1 mars Urticaire généralisée.
 1 au 2 — Analyse des urines. Vol. 995.
 Purines . 1,59 0/00; 1,58 en 24 heures.
 Phosphates 3,74 0/00; 3,72 —

$$\text{Rapport } \frac{\text{Pu}}{\text{Ph}} = 0,42$$

EVOLUTION.

Les arthropathies persistent habituellement quatre jours dans la forme généralisée; souvent moins dans la forme localisée à quelques articulations. Elles disparaissent assez rapidement : un jour leur intensité est très diminuée; le lendemain elles ont disparu. Elles se terminent par la guérison complète. Aucun reliquat articulaire, aucune complication à redouter. Il n'y a jamais de suppuration. Un seul cas d'arthrite suppurée fut autrefois attribué par M. Broca au sérum. Il est généralement admis aujourd'hui qu'il devait s'agir d'une arthrite infectieuse.

Un point reste à élucider au point de vue évolution, c'est celui des récidives. D'une manière générale on peut dire que l'arthropathie sérique ne récidive pas. M. Coldefy, dans sa thèse, prétend qu'elle ne récidive jamais. Cette opinion est trop absolue; la récidive est rare, mais elle existe. Le hasard nous permet d'en observer chez deux malades. L'un (obs. 8, voir tableau précédent) avait présenté des arthralgies après une première injection. Réinjecté cinq semaines plus tard, le malade présente cinq jours après la réinjection de nouvelles manifestations articulaires. Chez l'autre malade, dont nous publions ci-dessous l'observation schématique, nous avons vu deux reprises de traitement sérothérapique être suivies chacune d'une poussée d'arthralgie quarante-huit heures après l'injection.

OBSERVATION N° 13

M^{lle} Alice C..., 20 ans, tuberculose pulm. fibro caséeuse avec poussées évolutives.

13 juin. — 80 cc. sérum sous-cutané. 19 juin, idem.

24 juin. — Arthralgies au 11^e jour. Urticaire.

1^{er} juillet. — 20 cc. sérum. 2 juillet 60 cc. sérum sous-cutané.

4 juillet. — Arthralgies légères.

24 octobre. — 80 cent. cubes sérum sous-cutané.

26 octobre. — Arthralgies légères. Urticaire.

31 octobre. — 80 cc. sérum sous-cutané.

20-21-22-31 décembre. — Chaque fois 100 cc. sérum en lavement.

1 janvier. — idem.

2 janvier. — 80 cc. sous-cutané. 11 janvier 60 cc.

21 janvier. — Urticaire.

Quant aux rechutes après une seule injection, elles sont exceptionnelles. Il n'en existe que de rares observations comme par exemple celle rapportée par M. Moizard d'un enfant qui, le 2 novembre, recevait une injection de sérum. Du 12 au 14 il présentait de l'érythème et des arthropathies des poignets. Le 19 se déclarait une nouvelle poussée articulaire localisée aux poignets et aux articulations temporo-maxillaires.

En résumé : *Evolution rapide vers la guérison, les récidives sont rares, les rechutes exceptionnelles.*

FORMES CLINIQUES.

Nous avons décrit les deux types cliniques habituels des arthropathies sériques : le type généralisé et le type localisé, à quelques articulations. A chacun d'eux on pourrait considérer deux variétés suivant qu'il y a ou non des symptômes physiques : une variété rhumatoïde avec œdème et quelquefois rougeur ; une variété algique — arthralgie pure — avec la douleur comme seul symptôme.

D'autres formes cliniques pourraient être décrites suivant des variétés dans l'incubation ou l'évolution, suivant des symptômes prédominants.

Suivant l'incubation. — On peut décrire une forme précoce et une forme retardée suivant que les arthropathies apparaissent avant le dixième jour ou après le quatorzième jour qui suit une première injection. Leurs symptômes identiques à ceux des formes habituelles évoluent de la même manière. Il faut diffé-

rencier ces arthropathies précoces, après une première injection, des arthropathies survenant après réinjection et qui normalement sont précoces, généralement localisées avec des symptômes légers disparaissant en une journée.

Suivant l'évolution, on peut signaler une forme fugace où les symptômes toujours estompés disparaissent rapidement; et au contraire une forme prolongée dans laquelle les douleurs persistent plus d'une semaine. Ces derniers cas sont rares. Von Szontag rapporte une observation d'un malade qui aurait présenté de la douleur et de la contracture pendant deux mois et demi. Cette observation est suspecte et il s'agit probablement d'infection secondaire. Signalons toutefois une observation de M. Cauchois avec contracture pendant un an. En général il faudra toujours se méfier d'arthropathies rebelles et suspecter une autre cause que le sérum.

Suivant les symptômes, des formes cliniques vraiment différenciées existent. Nous avons signalé les variétés rhumatoïde et arthralgique des arthropathies sériques.

Une forme algique suraiguë peut exister. La douleur présente un caractère d'acuité anormale. L'observation de M. Bordes en est l'exemple le plus typique. Il s'agissait d'une enfant de huit ans qui, après une injection de sérum, présente des arthralgies avec myalgies si pénibles, la douleur était si lancinante malgré l'aspirine, que l'auteur dut recourir pendant cinq jours à la morphine à dose très élevée. Sans

atteindre cette intensité on rencontre des formes vraiment très douloureuses, spécialement chez des anxieux, des névropathes. Un traitement spécifique énergique amène généralement des résultats aussi rapides que dans les formes habituelles à condition de frapper fort.

A côté de cette forme douloureuse suraiguë il existe des formes cliniques se différenciant des types habituels polyarticulaires en ce que les symptômes sont localisés à une seule articulation. Cette variété mono-articulaire n'est vraiment marquée qu'au niveau des articulations des gros orteils ou des mâchoires. Siégeant sur toute autre articulation, l'arthropathie sérique mono-articulaire elle tellement fruste qu'elle n'a pas d'histoire clinique. Elle apparaît, est peu douloureuse et disparaît en quelques heures. Il n'en est plus de même pour les articulations que nous avons signalées. Au niveau du gros orteil, il peut survenir à la suite d'une injection de sérum et après une incubation normale, une arthropathie aiguë avec douleur extrêmement vive, gonflement et rougeur. M. A. Jousset en a observé deux cas absolument typiques chez deux goutteux. Le tableau clinique était celui d'un accès de goutte aiguë. Faut-il considérer ces cas comme des formes anormales de rhumatisme sérique ou au contraire les considérer comme des accès de goutte déclanchés par une injection de sérum? Aucun signe ne permettrait de faire un diagnostic. Celui-ci n'est du reste pas à faire, car, comme nous le verrons, il s'agit de manifestations articulaires relevant d'une pathogénie identique.

Les arthropathies sériques localisées aux articulations temporo-maxillaires ne se rangent pas aussi bien parmi les formes mono-articulaires car les deux articulations sont prises et le plus souvent des manifestations au niveau des articulations cervicales sont associées. Dans ces cas il y a toujours de la myalgie d'où trismus et contracture de la nuque. C'est la forme pseudo-tétanique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des arthropathies sériques est en général aisé lorsqu'on connaît leur durée d'incubation et leur allure clinique. Sans aucune autre manifestation particulière, on peut dire des arthropathies, comme de tout accident sérique tardif isolé, fût-ce même la température, qu'elles sont suffisamment caractérisées par la date à laquelle elles apparaissent. En outre pour le diagnostic positif nous nous baserons sur les caractères de ces arthropathies. Elles sont polyarticulaires, leur début est brutal, elles se localisent le plus souvent au niveau des articulations temporo-maxillaires et vertébrales. Des manifestations cutanées dues au sérum confirment souvent le diagnostic.

Toutefois le diagnostic n'est pas toujours aussi aisé et doit parfois être discuté avec des arthropathies d'origine diverse et que le rhumatisme sérique peut simuler. ¶

Les arthropathies sériques sont trop différentes du rhumatisme gonococcique pour prêter à confusion. Il n'en est pas toujours de même du rhumatisme articulaire aigu. Romniciano rapporte lui-même une erreur de diagnostic. Dix à quinze jours après une

injection de sérum survenaient des arthralgies généralisées et il se hâtait de porter le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Le lendemain les douleurs avaient régressé grâce à deux grammes de salicylate, mais le corps était couvert de taches d'un rouge vif. « Je déclarais aux parents, dit-il, que l'enfant avait la rougeole ». Vingt-quatre heures après apparaissait l'urticaire et je vis que j'avais affaire non à la rougeole mais bien à des troubles provenus à la suite des injections de sérum ». Cette observation date de 1895, on ne connaissait bien comme accident sérique que l'urticaire. En l'absence de celle-ci bien des erreurs de diagnostic durent être faites. Aujourd'hui il n'en est plus de même. On pense avant tout aux arthropathies sériques. Toutefois il est des cas particulièrement difficiles ; principalement lorsqu'aux arthropathies viennent s'associer des troubles cardiaques, de l'assourdissement des bruits du cœur, comme dans une observation rapportée par MM. Weill Hallé et P. P. Lévy.

Il est d'autres cas où le diagnostic peut être délicat. L'affection traitée par le sérum, peut ou se compliquer d'arthropathies : c'est le cas de la diphtérie, de la pneumonie, de l'érysipèle, etc..., surtout de la dysenterie bacillaire, — ou se manifester directement par de la douleur, de la contracture articulaire au niveau des articulations temporo-maxillaire, siège habituel des arthropathies sériques : c'est le cas du tétanos.

Nous ne dirons qu'un mot des arthropathies survenant à la suite d'une infection pneumococcique ou streptococcique. Elles sont généralement mono-articu-

laïres et le plus souvent purulentes. Elles compliquent rarement une infection locale : pneumonie ou érysipèle. Le plus souvent elles accompagnent une septicémie et le diagnostic est évident du fait des symptômes graves et de la purulence de règle dans ces cas.

Pour les arthropathies diphtériques, il en est un peu de même. Elles furent étudiées avant l'emploi du sérum et déjà elles étaient rarissimes. M. Comby exprima son étonnement en lisant la thèse de Bernardbeg, consacrée à leur étude, car jamais il n'avait eu l'occasion d'en rencontrer. Depuis l'emploi du sérum on ne parlait plus de ces complications quand M. Barbier exprima l'opinion que la fréquence des arthropathies diphtériques était triplée depuis l'emploi du sérum. Dans un mémoire il en rapportait 6 observations. Cinq fois il y avait association d'éruption sérique et nous pensons que malgré la présence de paralysies diphtériques il s'agissait au moins quatre fois d'arthropathies sériques. La première et la dernière observations sont plus délicates à discuter. Il n'y avait pas de purulence, mais il pouvait s'agir d'une forme fruste sans épanchement, ou d'une forme avec épanchement aseptique signalées par Moizard. Depuis, aucun auteur n'est venu en signaler de nouveaux cas. Ces faits rarissimes et douteux ne peuvent apporter une hésitation dans le diagnostic des arthropathies sériques. L'évolution, l'épreuve du traitement apporteront toujours la preuve du diagnostic.

Beaucoup plus fréquente relativement est l'arthropathie dysentérique. Mais ici le diagnostic est en

général aisé du fait de certains caractères de ces accidents. Les arthropathies dysentériques débutent le plus souvent au vingtième jour de la maladie. L'évolution est progressive. Le début est lent : d'abord de la douleur puis après quarante-huit heures apparition de signes physiques. Le genou est toujours intéressé et est souvent la seule articulation atteinte (Klein, Waller). L'évolution se prolonge plusieurs semaines et se termine soit par la guérison, soit par la purulence, du fait d'une infection secondaire généralement colibacillaire (Klein, Dopter).

Il existe enfin un dernier groupe de cas où le diagnostic peut présenter des difficultés. A la suite d'une blessure un peu suspecte un individu se fait faire une injection de sérum antitétanique. Au cours du deuxième septennaire du trismus et de la raideur de la nuque apparaissent. S'agit-il du tétanos que l'on redoute, ou est-on en présence d'une forme pseudo-tétanique des arthropathies sériques ? Le diagnostic est parfois délicat. Nombreux auteurs rapportèrent des observations où le doute fut possible ; il en est même où l'erreur fut commise. Parmi ces dernières, les plus classiques sont les observations rapportées par MM. Vennat et Micheleau de deux cas de tétanos développés malgré l'emploi préventif du sérum. Dans ces deux cas comme M. Vaillard le prouve à l'époque où ces observations furent publiées, il s'agissait d'accidents sériques. La première observation est la plus troublante c'est elle que nous nous permettons de

résumer avant de faire le diagnostic différentiel du tétanos et des arthralgies sériques pseudo-tétaniques.

« Dans les premiers jours de février 1908, le Dr L. H... en « donnant des soins à une femme tétanique (morte trois jours « après), reçoit des gouttes de salive au niveau d'une excoriation « siégeant à l'extrémité du nez. Cette excoriation, large à peine « comme une lentille, toute superficielle, épidermique, fut « aussitôt lavée avec soin et désinfectée à l'acide phénique. « Malgré l'exiguité de cette érosion et la très problématique « réalité du contagé, le Dr H..., hanté de la crainte de l'infection, « se fait dès le lendemain une injection de 10 cc. de sérum anti- « tétanique. Huit jours après, forte éruption sérique à forme « habituelle urticarié. Le 19 février le Dr H... ressent un malaise « subit avec un peu de trimus, de la raideur de la nuque, des « contractures des membres supérieurs, de la dyspnée. De suite « la température monte à 39°. Le tétanos est déclaré. Les quatre « médecins appelés immédiatement instituent un traitement « mixte énergique : chloral, acide phénique. Sérum. Pendant « trois jours même état. Crises de contractures très douloureuses, « mais pouls excellent, urines abondantes et sans albumine. « Température 38 à 38° 5. Seule la dyspnée persistante (R = 30) « fait tache. Le malade reprend connaissance entière toutes « les deux ou trois heures. A certains moments les contrac- « tures cessent. Le 23 février, paralysie du sphincter anal, légère « cyanose des extrémités, dyspnée plus intense (vers 40). Le « 24 : T° = 38,9; P = 110; R = 33. Traînée d'éruption urti- « caire très accentuée au niveau des flancs et de la cuisse. Cette « poussée éruptive s'atténue vers le soir, mais la dyspnée aug- « mente (50) T° = 39° 2 puis 39° 8. Rares moments de connais- « sance complète, gêne de la parole de plus en plus grande, incon- « tinence du sphincter. Le malade prend assez bien du lait et « de l'eau. Mauvaise nuit grande agitation.

« Le 25 février aggravation marquée. Respiration 60 puis 68, « très superficielle. Sueurs profuses. Pouls 122. Température

« 40° 2. Urines fortement alcalines, jumentées, toujours sans
« albumine. La cyanose des extrémités s'accroît. Au soir une
« saignée abondante donne un sang noir très visqueux. Pour
« la dernière fois, vers 9 heures, le malade recouvre un peu de
« lucidité. Puis il tombe dans le coma d'où il ne sortira plus.
« Nuit d'agonie. La température monte à 40°, le pouls reste
« aux environs de 120, la respiration à 60. Trois crises horrible-
« ment douloureuses, le malade hurle à la mort, le trismus se
« resserre encore, paralysie du pharynx. Après la troisième crise la
« respiration prend le type inverse à 40°, la température monte
« de minute en minute 40° 6, 40° 9, 41° 6, 42° 2. Puis la respira-
« tion se ralentit insensiblement jusqu'à la mort.

Certes, le tableau est émouvant pour un esprit hanté de la crainte du tétanos. Cette hantise, le patient la présentait car son traitement préventif était un peu osé. Nous ne saurions cependant l'en blâmer car il était prudent de risquer quelques incidents sériques pour éviter un tétanos il est vrai problématique, mais possible et aussi probable que dans bien des cas où aujourd'hui on emploie ce sérum. Hélas ! ces incidents devinrent une tragédie, car cette hantise ce furent les médecins qui la partagèrent.

Que d'arguments cependant en faveur des accidents sériques que les médecins n'ignoraient pas comme le démontre le mémoire qui suit leurs observations. Un gros élément de diagnostic en plus de la durée caractéristique de la période d'invasion était en faveur des accidents sériques : c'est la présence d'une éruption urticarienne. A côté de cela que de symptômes en faveur de ce diagnostic et surtout en opposition avec celui du tétanos. Le début fut brutal, le fait est fréquent

dans les accidents sériques, il est rare dans le tétanos. Celui-ci débute souvent par de petits symptômes qui caractérisent une phase prodromique souvent effacée mais qui n'échappe pas à l'examen lorsqu'on redoute le tétanos. Dans les cas où le trismus est vraiment le premier signe clinique appréciable, la contracture est localisée aux articulations temporo-maxillaires, elle ne s'étend pas d'emblée à la nuque et aux membres supérieurs. La température est montée brusquement. C'est la règle dans l'hyperthermie sérique, c'est l'exception dans le tétanos. Lorsqu'elle s'y rencontre sous cette forme il s'agit d'un tétanos à marche rapide, la température monte d'emblée à 39 ou 40 et s'y établit en plateau pour la durée de l'évolution. Dans cette observation il y a ascension brutale puis bientôt descente à 38°. L'incontinence du sphincter, la perte de connaissance ne se rencontrent pas dans le tétanos. Enfin ni la dysphagie, ni les grandes crises paroxysmiques caractéristiques du tétanos ne sont signalées.

Reste un dernier fait qui semblerait donner raison aux auteurs : l'évolution fatale. Nous avons signalé en effet que les arthropathies sériques étaient toujours bénignes. Cette observation ne vient en rien modifier le pronostic des arthropathies sériques. Ce malade a présenté des accidents à la suite d'injections de sérum. Parmi ces accidents, il en est d'origine sérique; ce sont non seulement l'érythème et l'urticaire, mais aussi les arthropathies et les contractures. Voilà l'erreur de diagnostic qui entraîna une thérapeutique intempestive et qui empêcha ultérieurement de cher-

cher si une lésion organique ne venait pas expliquer certains accidents qui sont étrangers à la maladie du sérum comme au tétanos. La cause de la mort reste complexe, mais il faut y voir le résultat direct ou indirect d'une erreur de diagnostic.

ETIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Après cette étude clinique des arthropathies sériques, il nous reste à indiquer la fréquence de ces accidents, à rechercher quelles considérations étiologiques influent sur cette fréquence, puis à établir les bases de notre théorie pathogénique.

FRÉQUENCE. — Les arthropathies sériques sont relativement rares si nous comparons leur fréquence à celle des autres accidents sériques. Reprenons à ce sujet des statistiques anciennes rapportées par Bassal et Serr et qui sont peut-être celles qui portent sur le plus grand nombre de cas. Le sérum employé était le sérum antidiphthérique.

Séq. Allemande 1895...	4.358	observ.	40	arthropathies	0,9 %
— Coldefy	372	—	8	—	2,15 %
— Martin	100	—	3	—	3 %
— Soltmann.....	2.073	—	40	—	1,9 %
— Leenhartz.....	228	—	8	—	3,5 %
— Josias.....	727	—	13	—	1,78 %
— Cones	50	—	1	—	2 %
— Johannessen	37	—	11	—	30 %
— Comby	500	—	10	—	2 %

A part la statistique de Johannessen, sur laquelle il faudrait avoir des renseignements, les arthropathies sériques surviennent dans 1 à 3 0/0 des cas alors que la statistique des accidents sériques en général, à la suite d'injections de sérum antidiphthérique, varie de 5 à 15 0/0 des cas.

Dans une statistique publiée par M. Jousset et portant sur plusieurs centaines de malades traités par son sérum antituberculeux, la fréquence des arthropathies varie de 13 à 26 0/0; le nombre des sujets présentant des accidents en général variant de 28 à 56 0/0 suivant la dose.

Personnellement, avec ce même sérum, mais toujours chez des adultes et généralement traités par de fortes doses, nous avons rencontré des arthropathies chez vingt-deux malades sur quarante-sept traités et vingt-six arthropathies sur quatre-vingt-neuf réactions.

Pourquoi cette différence entre ces deux dernières statistiques d'une part et les premières d'autre part ? Elle résulte des conditions étiologiques générales que nous allons maintenant étudier.

CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES GÉNÉRALES

Les considérations étiologiques générales se rapportent au sujet, au sérum et à la technique.

I. CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES SE RAPPORTANT AU SUJET.

■ Comme facteurs étiologiques se rapportant au sujet, il faut considérer son âge, ses tares morbides, sa sensibilité spéciale.

1° *Son âge.* — Il est classique que les adultes sont beaucoup plus sujets que les enfants à faire des accidents sériques. Tous les auteurs ont signalé le fait depuis les débuts de la sérothérapie. Une statistique fixera les idées : 12 0 0 d'accidents chez les enfants; 40 0 0 chez les adultes (Marfan et Opert). Dans ces deux statistiques, la fréquence relative des accidents varie en faveur des arthropathies. L'âge est donc un facteur étiologique fort important, l'adulte du fait seul de son âge est *prédisposé aux arthropathies*.

2° *Ses tares morbides.* — « Le sérum est particulièrement mal supporté chez un individu atteint de maladies antérieures, d'infection, d'intoxication, chez

les sujets porteurs de diathèse». (Bassal et Serr). Passons en revue diverses tares et voyons s'il existe des rapports entre leur présence et la fréquence des arthropathies sériques.

a) *L'asthme*. — La statistique de Gillette, les observations de Broughton, Combes, etc... attirèrent l'attention sur les rapports importants unissant l'asthme et les accidents sériques. L'asthme prédispose aux accidents graves, souvent mortels, le fait est certain. Il est établi d'autre part que lorsque ces accidents, toujours très précoces, ne sont pas mortels, le malade se rétablit mais n'est pas à l'abri des accidents tardifs dont les arthropathies. *Rien jusqu'ici ne nous permet d'établir un rapport entre l'asthme et la fréquence des arthropathies.*

b) *Le Brightisme*. — La prudence est conseillée lorsqu'il s'agit de faire une injection de sérum à un brightique. C'est non au sérum seul mais probablement à un certain degré d'insuffisance rénale ignorée qu'il faut imputer certains états d'anasarque, certaines albuminuries notables et tenaces observées exceptionnellement à la suite d'une injection de sérum. Mais il s'agit là d'incidents spéciaux. Quant aux arthropathies, le brightique y est plus exposé du fait de son âge; quant à l'influence de l'insuffisance rénale sur les arthropathies, *aucun rapport ne peut être établi.*

c) *La cachexie, la débilité* semblent certainement des causes prédisposantes aux accidents sériques en général. « Celui de nos enfants chez qui la réaction fut la

plus forte était certainement le plus chétif ». (Dartos et Engelhardt). Des constatations identiques sont nombreuses dans la littérature médicale. Ces facteurs augmentent la fréquence des arthralgies dans la mesure où ils *augmentent* celle des *accidents sériques en général, sans marquer une prédilection spéciale pour les arthralgies*.

d) *La tuberculose* prédispose-t-elle aux arthropathies ? La fréquence des accidents post sérothérapiques fut signalée par de très nombreux auteurs : MM. Martin, Arloing, Grimaud, Rénon, L. Bernard, Péhu, Thaon, etc..., etc... Le fait existe et l'on chercha une pathogénie à cette fréquence. Deux théories furent émises. Pour M. Rist le tuberculeux est sensibilisé au sérum équin par l'ingestion de viande crue de cheval, l'hypophagie étant fréquente chez les tuberculeux. Ceux-ci réagiraient à une première injection avec la facilité d'un individu sensibilisé par une injection antérieure à plus de onze jours et l'on sait la fréquence beaucoup plus grande des accidents à la suite des réinjections qu'à la suite des injections.

Pour M. Martin, les humeurs des tuberculeux ont des propriétés qui favorisent l'apparition de ces accidents. Aux partisans de la théorie de M. Rist nous dirons que si les tuberculeux ont des accidents plus fréquents et parfois renforcés, ces accidents ne sont généralement pas accélérés : ils ne possèdent donc pas le caractère dominant d'un accident de réinjection. Nous leur rappellerons que si parfois ils présentent des accidents graves et précoces, ceux-ci ne sont pas l'apanage des tuberculeux et ils peuvent en outre se

rencontrer chez des enfants nourris exclusivement de lait et d'œufs (observations de M. Jousset). Certes, on a prétendu expliquer ces cas en disant que les parents avaient été hippophages et on se basait sur des expériences de M. Belin sur la transmission de l'anaphylaxie au fœtus. Heureusement tous les enfants de tuberculeux hippophages ne deviennent pas tuberculeux et alors cette prédisposition héréditaire, à supposer qu'elle existe, nous la rencontrerons ailleurs que dans la tuberculose. Cette anaphylaxie héréditaire ce n'est que de l'idiosyncrasie nullement spéciale à la tuberculose. Enfin un autre fait s'oppose à la théorie de M. Rist : c'est la fréquence des arthropathies chez les tuberculeux. Or nous avons vu que les arthropathies sont des accidents de première injection, elles sont exceptionnelles après réinjection, l'individu sensibilisé n'a pas tendance à faire des accidents articulaires. Les arthropathies, disions-nous, sont fréquentes chez les tuberculeux. Elles le sont comme tous les accidents sériques, mais elles paraissent l'être proportionnellement davantage que les autres accidents. La statistique de M. Jousset est instructive et nous montre que la proportion d'arthropathies constatées chez les sujets ayant des réactions en général est de 46 0/0. Cette proportion est supérieure à la moyenne qui est de 20 0/0 environ. Les humeurs des tuberculeux qui, selon M. Martin, prédisposent aux accidents, prédisposent-elles aux arthropathies ? Les phthisiques sont des hypersensibles au sérum comme ils le sont à la plupart des influences médicamenteuses, ce sont des

déprimés, voilà de quoi expliquer seulement une fréquence générale. Ce sont des hypotendus; ils supporteront mal l'hypotension sérique et feront plus facilement des accidents de collapsus, le fait était signalé depuis longtemps. Que reste-t-il pour expliquer la fréquence plus que doublée des arthropathies? D'une part leur âge, ce sont souvent des adultes; d'autre part la dose employée toujours massive comparée à celle des autres sérums en général. Ces deux facteurs ne suffisent pas à tout expliquer. *Les arthropathies sont plus fréquentes chez les tuberculeux.*

e) *La goutte.* — Si les diathèses jusqu'ici étudiées avaient une influence nulle ou problématique, il n'en est plus de même lorsqu'on étudie la diathèse goutteuse. Lorsqu'un malade présente des antécédents héréditaires ou personnels chargés d'arthritisme, de goutte, il faudra craindre chez ces malades, si l'on doit leur faire du sérum, des accidents d'arthropathies sériques. Dans la plupart des observations les antécédents ne sont pas indiqués pour permettre de faire une statistique. Cependant un certain nombre de faits cliniques mettent en lumière l'importance du passé articulaire dans l'étiologie des arthropathies sériques.

Dès le début de la sérothérapie, M. Sevestre et ses collègues des hôpitaux remarquaient la fréquence plus considérable des accidents sériques, particulièrement des arthropathies, dans la clientèle de ville par rapport à celle de l'hôpital. M. Perregaux, dans sa thèse, donne une statistique probante. A l'hôpital, sur deux cent quarante-neuf observations, il a rencontré des compli-

cations articulaires quatre fois soit dans 1,6 0/0 des cas. En ville, sur cinquante-sept observations, il rencontre vingt-huit arthropathies, soit dans près de 50 0/0 des cas. Or, l'arthritisme et la goutte sont les affections communes et spéciales à la clientèle urbaine, elles sont ignorées dans la clientèle hospitalière.

M. Sevestre signale également des arthralgies chez un enfant de onze ans et ayant eu six mois auparavant une crise de rhumatismes. M. Gaillard cite l'observation caractéristique d'un jeune enfant dont « toutes les grandes articulations étaient prises et aussi les articulations des mains et des pieds, les articulations vertébrales, les temporo-maxillaires. Fait intéressant : ce jeune enfant était de souche arthritique, fils d'un diabétique et rhumatisant ». Les plus beaux cas d'arthropathies observés par M. Courmont se rapportent à des malades de ville, et au Congrès de médecine de 1912 cet auteur précisait que les accidents les plus marqués se rencontrèrent dans des cas de rhumatisme goutteux. Rappelons enfin les deux observations de M. Jousset des deux goutteux qui après injection de sérum firent des crises aiguës de rhumatisme sérique ou goutteux. Qu'il s'agisse de crises de goutte déclanchées par le sérum, ou d'arthropathies sériques à type d'accès goutteux, les rapports n'en existent pas moins très intimes entre ces deux manifestations. Ce n'est pas sans raison que l'attention des cliniciens avait été attirée sur la fréquence des accidents articulaires chez les sujets ayant un passé articulaire chargé. Il faut associer ces deux processus et dire pour

se résumer que la *goutte prédispose aux arthropathies sériques*:

3^o *Sensibilité spéciale*. — Il est des sujets prédisposés à faire des accidents sériques. M. Sevestre avait envisagé cette influence du tempérament, des propathies. Aujourd'hui nous dirions idiosyncrasies. Cette prédisposition peut être générale pour tous les accidents, elle peut être spécifique à certains. Il est des malades qui ne font que des accidents articulaires et chez qui on ne rencontre pas dans les antécédents un terrain prédisposé aux affections des articulations. Il ne s'agit pas de terrain goutteux, mais d'une sensibilité spéciale.

II. CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES SE RAPPORTANT AU SÉRUM.

Dans les considérations étiologiques se rapportant au sérum, il faut étudier le sérum employé, la voie d'introduction des doses et la répétition des injections.

1^o *Sérum employé*. — Pour le sérum lui même il faut considérer trois facteurs : son origine, son mode de préparation, sa nature spécifique.

Origine. — La fréquence et l'intensité des accidents sériques varient d'une façon évidente suivant l'origine du sérum, c'est-à-dire suivant l'espèce du producteur, et suivant le producteur lui-même.

Suivant l'espèce du producteur : le fait était reconnu expérimentalement avant que se généralisât l'emploi des sérums (Expériences de Rummo et Bor-

doni, 1889. Charrin, Massion Roger). Une échelle de toxicité fut dressée; le cheval était reconnu fournir le sérum le moins toxique, d'où cette recommandation de M. Roger de s'adresser aux équins lorsqu'on veut faire des essais de sérothérapie. Nous ne rappellerons pas les chiffres de cette échelle de toxicité des sérums car MM. Beclère, Chambon et Ménard démontrèrent que cette échelle applicable au lapin n'était pas directement superposable pour l'homme. Des sérums aux origines les plus diverses furent fabriqués et l'on put ainsi établir pour l'homme une échelle de toxicité. Le sérum de cheval restait pour l'homme parmi les moins toxiques. Les sérums de bœuf et de chien sont à rejeter (Netter, Pehu). Le sérum humain, par contre, était considéré inoffensif. Il n'en est rien toutefois, car MM. Netter et P. L. Marie rapportèrent des cas — rares il est vrai — d'accidents sériques à la suite d'injection de sérum humain par voie intrarachidienne et intraveineuse. En résumé, taux variable suivant les espèces, mais toujours possibilité d'accidents sériques.

Suivant le producteur lui-même. Dans une même espèce animale on rencontre des coefficients très variables de la toxicité du sérum suivant le producteur lui-même. La différence de toxicité de diverses séries de sérum antidiphtérique fut très manifeste au début de la sérothérapie. Tous les auteurs (Moizard, Legendre, etc...) signalent le fait. Cette toxicité, elle tient d'une part à une particularité persistante et individuelle « le sérum de certains chevaux est manifestement hypertoxyque sans cause apparente » (Lesné et Ch.

Richet). Elle tient d'autre part à des conditions contingentes diverses : question de races, d'âge, d'alimentation, de stabulation. Certains états physiologiques ont une importance particulière très nette. Le sérum d'une jument en rut sera très toxique (Jousset); à la période de reproduction, la toxicité de sérum de certains animaux est très marquée (Bokay). En un mot « il y a pour un même animal des saignées dont les sérums produisent des troubles plus fréquents (Kuss). C'est pour éviter les différences de toxicité dues à ces facteurs que l'Institut Pasteur fait un mélange des divers sérums des chevaux immunisés contre la même toxine, avant de les détailler.

Préparation. — La manière dont le sérum est préparé à une influence importante sur son degré de toxicité. En Allemagne et en Autriche les médecins se plaignaient d'accidents dont la fréquence et la violence étaient ignorées en France. La raison ne pouvait en être que dans le mode de préparation du sérum employé. Rappelons que le sérum de Behring est un sérum frais additionné d'acide phénique et livré de suite au commerce. Le sérum de l'Institut Pasteur est au contraire un sérum chauffé et employé au minimum trois mois après sa préparation.

Comme l'a montré M. Besredka, l'addition d'un liquide conservateur tel que acide phénique ou chloroforme n'a aucune action sur la toxicité du sérum. Par contre deux facteurs ont une grosse importance au point de vue tolérance : ce sont le chauffage et l'âge du sérum.

a) Le chauffage. — C'est M. Hayem qui le premier eut l'idée de chauffer le sérum pour combattre ses propriétés toxiques. Ses expériences furent faites avec du sérum de chien chauffé à 56 à 57° injecté à des lapins. Il ne voulut pas étendre d'emblée à la clinique les résultats heureux de laboratoire, mais cependant le 29 mars 1895, il engage ses collègues à faire des essais du même genre avec du sérum antidiphtérique. Le conseil ne fut pas suivi et l'année suivante ce sont encore des résultats expérimentaux qui sont publiés par MM. Beclère, Chambon et Menard. Ces auteurs prévoient « le parti qu'on pourrait tirer de la constatation de l'action de la chaleur pour la prophylaxie des accidents sériques dans l'espèce humaine ». Ce ne fut que beaucoup plus tard que l'étude de l'action de la chaleur fut définitivement reprise par M. Besredka. Les résultats de ses expériences sont les suivants. Chauffé à 100 degrés pendant vingt minutes, un sérum (dilué pour empêcher sa coagulation) a perdu toute toxicité. Ce même sérum chauffé seulement à 90° donne des accidents légers, à 75° des accidents assez marqués. Comme l'antitoxine est détruite vers 60° il faut réduire le chauffage, mais on peut répéter la chauffe : tyndaliser. Aussi la méthode française est la chauffe à 56°, quatre jours consécutifs pendant une heure chaque jour. La toxicité de sérum ainsi employé est quatre cent cinq fois plus faible que celle du sérum frais.

b) L'âge du sérum est le second facteur important. M. Chantemesse avait remarqué que le sérum vieilli

dans les flacons produisait moins d'accidents que le sérum récent. Sur ce point c'est encore à M. Besredka que revient l'honneur d'avoir précisé les rapports entre l'âge d'un sérum et sa toxicité. Le sérum de cheval est très toxique le jour de la saignée. Cette toxicité décroît rapidement et est diminuée de moitié le onzième jour. Elle continue à décroître lentement pendant deux mois. Passé ce délai la toxicité se maintient sensiblement au même niveau; elle diminue mais d'une façon à peine appréciable. Elle ne disparaît jamais complètement.

Nous ne parlerons pas des expériences nombreuses qui furent faites dans le but d'obtenir un produit non toxique, soit par précipitation des albumines à froid, soit par essai de combinaison des antitoxines à un sel métallique, soit par simple addition d'une substance chimique H Cl à la dose de 3,3 p. 1.000 (Carnot et Slávu) (20), elles ne donnèrent aucun résultat.

Dans la préparation du sérum *seuls le chauffage et l'âge jouent un rôle important*, mais il faut noter que *ce rôle a une action générale sur les accidents et ne paraît nullement avoir une action spéciale sur les arthropathies*.

Nature spécifique du sérum. — La nature spécifique du sérum fut incriminée. Le sérum antitétanique fut le premier accusé de favoriser les accidents, puis ce fut surtout le sérum antituberculeux. Il faut rechercher les raisons de cette fréquence dans les conditions étiologiques relevant du sujet.

La nature spécifique d'un sérum n'influe en rien dans la production des accidents sériques quels qu'ils soient.

III. CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES SE RAPPORTANT A LA TECHNIQUE.

Les facteurs à considérer sont: le mode d'introduction, la dose, la répétition des injections.

1^o *Le mode d'introduction.*

La voie empruntée joue un rôle important dans l'étiologie des arthropathies sériques. Dans nos observations, tous les accidents articulaires succédèrent à des injections sous-cutanées; et l'on peut dire que *la voie hypodermique est responsable de la grosso majorité des arthropathies sériques.*

Nous avons employé quarante-et-une fois la voie rectale. Nos lavements de sérum ne furent jamais suivis d'arthropathies. Ce fut Chantemesse, qui, le premier, essaya dans vingt cas la voie rectale sans aucun inconvénient. Toutefois, il ne faut pas généraliser: des accidents sériques furent constatés à la suite de lavements (Teissier. Arloing). Les arthropathies peuvent survenir et sur sept cents observations de lavements de sérum, M. Jousset relève deux cas d'arthropathies légères. Donc, *en règle générale, la voie rectale met à l'abri des arthropathies; lorsque celles-ci surviennent, elles sont atténuées.*

Quant aux voies intrarachidiennes et intraveineuses, nous n'avons pas à les employer. Nous ne parlerons pas des accidents immédiats qui peuvent survenir. Le seul fait important pour l'étude des arthropathies est que les manifestations cutanées et articulaires que l'on pensait éviter par ces voies d'introduction

peuvent survenir dans les délais normaux, qu'il y ait eu ou non des accidents précoces. Des observations furent publiées par MM. Calmette, Salimbeni, Netter, P.-L. Marie, Pehu, etc...

Les voies intrarachidiennes et intraveineuses ne mettent pas entièrement à l'abri des arthropathies sériques.

2^o La dose.

Le facteur dose présente une très grande importance dans la genèse des arthropathies sériques. Behring avait eu l'idée de concentrer son sérum afin de réduire la dose et ainsi il espérait diminuer les accidents. Les résultats ne furent pas probants. D'autre part, des auteurs comme M. Moser publièrent des observations où des enfants avaient supporté sans un incident des doses atteignant 140-180 gr. de sérum. La question dose fut ensuite généralement considérée comme ayant peu d'importance dans l'étiologie des accidents sériques. « Les accidents ne dépendent pas de la quantité de sérum qu'on injecte » (Escherich, Rauchfuss, Courmont). « L'emploi de quantités copieuses de sérum antidiphtérique n'expose pas dans le présent et dans l'avenir à des accidents plus accusés que si l'on s'en tient à des doses moyennes ou faibles » (Pehu). Cette formule générale ne saurait être admise appliquée aux accidents articulaires. Notre maître, M. A. Jousset, très partisan des doses massives, étudie spécialement les accidents qui leur succèdent. Nous rapportons

ici les conclusions de ses statistiques : « Le total des accidents sériques de tout ordre croît proportionnellement à la quantité de sérum absorbée de 28 à 56 0/0. L'influence des fortes doses paraît se faire sentir spécialement (proportion triplée) dans l'apparition des accidents cutanés : 14 à 42 0/0. Avec les arthropathies la proportion est déjà moindre (doublée) 13 0/0 avec les petites doses, 25 0/0 avec les moyennes, 27 0/0 avec les doses massives. Pour les accidents graves, leur fréquence n'est nullement conditionnée au volume de l'injection (4 à 5 0/0). Quant au phénomène d'Arthus, sa fréquence tombe de 10 à 2 0/0 lorsqu'on passe des petites doses aux doses massives.

Si nous avons reproduit tous les résultats étrangers aux arthropathies, c'est afin de démontrer qu'un même facteur peut présenter des influences variées sur les divers accidents. En résumé *les arthropathies sériques varient de 13 à 27 0/0 suivant la dose. Leur fréquence augmente proportionnellement au volume de sérum employé.*

3^o RÉPÉTITION DES INJECTIONS.

Nous avons étudié les modifications apportées dans l'incubation du fait des réinjections. Dans l'évolution des arthropathies, nous avons signalé la faible importance de la répétition des injections. Les injections subintrantes ne font que retarder légèrement l'incubation; *les réinjections* — fait beaucoup plus important — *amènent exceptionnellement des*

récidives. Celles-ci sont toujours légères et passagères. Les arthropathies diffèrent complètement des autres accidents sériques qui ont toujours tendance à devenir plus marqués au cours des réinjections.

PATHOGÉNIE

Il nous reste maintenant à déterminer le mécanisme des arthropathies sériques.

Ce que l'on sait certainement et depuis longtemps c'est que le rôle des antitoxines est nul dans la pathogénie des accidents. Certains symptômes souvent associés : l'adénite et surtout la fièvre, furent les bases de la théorie infectieuse. Le streptocoque fut mis en cause par M. Legendre, aujourd'hui cette théorie n'est plus admise; la fièvre n'est plus considérée comme la signature certaine d'une infection; le sérum seul est responsable et sans venir réveiller un microbisme même latent, il provoque des accidents en déterminant une intoxication. Cette toxicité primaire est-elle la cause des arthropathies comme celle des autres accidents sériques; en un mot, les arthropathies relèvent-elles directement du sérum; sont-elles dues à une intoxication exogène? Nous ne le croyons pas. Leur rapport si intime avec les modifications urinaires nous oriente vers une toute autre conception. *Les arthropathies sériques sont dues à une auto-intoxication*; nous en trouvons les preuves dans les données cliniques et étiologiques que nous avons signalées.

a) L'incubation. — Elle est de dix à quatorze jours. Or cette incubation correspond exactement au temps où le sérum est dans l'organisme. C'est au moment précis où il disparaît de la circulation comme le prouvent les épreuves des précipitines, que les phénomènes articulaires éclatent. Ce symptôme retardé est bien différent des autres accidents sériques; et il ne présente vraiment des analogies qu'avec l'hypotension tardive. Celle-ci survient également après une longue incubation; elle arrive à son maximum au moment où apparaissent les phénomènes articulaires. Aussi pensons-nous avec MM. Jousset et Binet que ces symptômes tardifs sont en relation avec une réaction humorale, lente, engendrée par l'organisme humain lui-même et dont l'injection de sérum n'est qu'indirectement responsable.

b) Les modifications du sang. — Cette hypocoagulabilité qui succède à partir du troisième jour à une hypercoagulabilité est l'indice de modifications humorales.

c) Les modifications dans le syndrome urologique. — Cette transformation du rapport des bases purines sur les phosphates est instructive. De 0,25 à 0,28 chiffre normal nous arrivons à 1,2 et même 6. Il y a d'une part diminution des phosphates mais le fait est banal et se rencontre dans tout processus fébrile.

Dans ces cas de fièvre il y a conservation du rapport, car les urates diminuent proportionnellement aux phosphates. Or, dans les arthropathies sériques, il y a d'autre part augmentation des urates.

Douleurs articulaires avec décharges uratiques et souvent fièvre : voilà un syndrome qui ne manque pas d'une certaine analogie avec le syndrome de la goutte aiguë fébrile. Certes les auteurs ne sont pas d'accord pour savoir si les décharges d'urates dans l'accès de goutte sont seulement antérieures et postérieures à l'accès ou si elles l'accompagnent. Il est plutôt admis qu'il y aurait diminution à ce moment, mais dans son évolution générale l'accès de goutte est caractérisé par une élimination organique exagérée d'urates. Peut-être des analyses du sang par les nouvelles méthodes préconisées par M. le Pr Chauffard confirmeraient notre hypothèse par la présence d'une hyperuricémie. La non existence de celle-ci ne serait du reste pas une preuve contre notre théorie. Le passage dans le sang peut n'être dû qu'à une intoxication chronique; il pourrait ne pas exister au cours d'une auto-intoxication analogue mais seulement passagère.

A côté de ces preuves que nous fournit le laboratoire par l'étude des précipitines, de la coagulabilité et du syndrome urologique, il existe des preuves cliniques.

d) L'âge et les antécédents du malade. — Les arthropathies surviennent chez les adultes et surtout chez les goutteux, les arthritiques. Les deux observations de M. Jousset de ces crises de goutte, unique manifestation toxique tardive consécutive à l'injection de sérum chez des goutteux apportent des preuves cliniques manifestes de l'analogie des accidents articulaires sériques et goutteux.

e) Le froid joue un rôle manifeste dans les arthropathies sériques comme dans la goutte. Nous avons insisté dans la description clinique sur le siège des arthropathies et nous avons montré avec quelle fréquence les articulations des mains, des épaules, du cou et de la mâchoire étaient atteintes. Nous ne pouvons expliquer cette élection particulière pour ces articulations qu'en faisant intervenir le rôle du froid. Les articulations découvertes sont de beaucoup les plus atteintes. Souvent du reste les malades reconnaissent avoir eu froid.

f) Les effets du traitement seront de nouvelles preuves pour notre théorie. Le spécifique de la goutte, la teinture de colchique agit très bien sur les arthropathies sériques. Toutefois il n'est pas ici véritablement spécifique et le salicylate donne de bons résultats. On peut employer la colchique seule; mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un médicament toxique, délicat à manier; aussi, dans la pratique courante, il vaut mieux recourir à un médicament plus anodin : nous voulons parler du salicylate. Aussi lui ferons-nous une large place dans le traitement que nous préconiserons.

Cette pathogénie qui fait du rhumatisme sérique un rhumatisme goutteux, dû à une auto-intoxication par des colloïdes organiques plus ou moins dégradés, nous l'avons appuyée sur des preuves biologiques, chimiques, cliniques et thérapeutiques. Elle s'oppose à la théorie habituellement admise : l'anaphylaxie qu'il nous reste maintenant à réfuter. L'anaphylaxie

ne joue aucun rôle dans la pathogénie des arthropathies sériques. Anaphylaxie : mot magique dont la fortune fut immense et qui servit à expliquer toute pathogénie un peu obscure. Après les remarquables expériences de M. Richet « l'erreur a été de vouloir trop unifier et de transporter — les conditions n'étant pas égales d'ailleurs — à la clinique les enseignements schématiques du laboratoire » (Pehu). « Laboratoire où l'anaphylaxie a pris naissance mais d'où elle ne doit pas sortir » (Comby). Au congrès de Médecine de 1912, M. le professeur Chauffard mit en garde contre l'extension abusive du terme : anaphylaxie. Mais, malgré ses sages conseils, l'anaphylaxie se répandit de plus en plus dans la pathogénie médicale, aussi bien en France qu'à l'étranger. En France, toutefois, l'anaphylaxie perd du terrain depuis le jour où M. Jousset déclarait : « En sérothérapie l'anaphylaxie n'existe pas ». Elle perd du terrain ou pour mieux dire elle rentre dans son domaine. Reprenons la définition de M. Richet : « L'anaphylaxie est un état d'hypersensibilité aux actions toxiques, déterminé après une période d'incubation par l'injection ou l'absorption d'une substance hétérogène ». L'injection de la dose déchaînante amène expérimentalement des accidents constants, immédiats, très graves, généralement mortels; accidents très différents de ceux que ces animaux avaient pu présenter à la suite d'une première injection. En clinique nous trouvons au contraire des arthropathies fréquentes après une première injection alors qu'après réinjection ces accidents sont exceptionnels et toujours

atténués. Y a-t-il à la suite d'une injection un état de shock ? Ne discutons pas sa pathogénie, ce qui nous entraînerait au dehors de notre sujet. Admettons, bien que ce ne soit pas notre opinion, qu'il s'agisse d'anaphylaxie. Si le shock n'est pas mortel, le sujet se rétablira assez rapidement, mais il ne sera pas à l'abri des accidents articulaires qui pourront survenir ultérieurement dans les délais réguliers. Il est donc évident qu'il s'agit dans ce cas de deux ordres de phénomènes de pathogénie toute différente. *Les arthropathies, fréquentes après une première injection, rares et toujours atténuées après réinjection, toujours distinctes du shock si celui-ci se produit, paraissent survenir dans des conditions exactement inverses de l'anaphylaxie et ne lui appartiennent certainement pas.*

TRAITEMENT

Il nous reste maintenant à déterminer le traitement des arthropathies sériques. Comme pour toutes les affections nous devons considérer un traitement curatif et un traitement prophylactique.

Le traitement curatif existe et donne d'excellents résultats. En présence des accidents articulaires dus au sérum, le traitement doit être énergique et immédiat. Il consistera à envelopper les articulations atteintes dans un large pansement ouaté afin de les préserver du froid. On ordonnera soit de la teinture de colchique, comme on le ferait dans la goutte, soit plus simplement du salicylate de soude. Les doses de 4 à 6 grammes sont généralement efficaces; toutefois, dans les cas aigus ou tenaces, il faudra pousser rapidement à 8 et 10 grammes. Le salicylate sera donné par la voie buccale, ou par la voie rectale dans les cas d'intolérance gastrique. Les deux voies peuvent être employées concurremment et la teinture de colchique être associée au salicylate. C'est cette dernière méthode que préconise notre maître M. le professeur agrégé André Jousset et nous ne pouvons mieux faire que de conseiller ses propres formules.

Salicylate de soude.....	10 grammes.]
Benzoate de soude.....	5 grammes.
Teinture de semences de colchique..	50 gouttes.
Sirop d'écorces d'oranges amères....	100 grammes.
Eau bouillie	q. s. pour 150 cent. cubes

Prendre une cuillerée à potage trois fois par jour au milieu des repas.

Dans la soirée donner en outre un lavement composé de :

Salicylate de soude.....	5 grammes.
Eau bouillie tiède	5 cuillerées à potage

Le malade sera mis au régime lactovégétarien. On recommandera des boissons chaudes abondantes d'une part pour faire tolérer le salicylate, d'autre part pour amorcer la diurèse nécessaire à l'élimination de l'acide urique.

Ce traitement s'est toujours montré efficace, très supérieur aux doses plus ou moins considérables d'aspirine. Lorsqu'il est bien appliqué, les arthropathies ne dépassent pas quarante-huit heures.

Existe-t-il un traitement prophylactique des arthropathies sériques ? Véritablement il se résume à peu de chose : on gardera les malades au chaud, on évitera l'aération intensive l'hiver chez les tuberculeux. Le lit dans la chambre chaude sera la meilleure sauvegarde contre les arthropathies. Si on les redoute, on emploiera d'emblée la voie rectale. Peut-on faire davantage ? Véritablement non. La dose à une influence mais jamais la crainte des arthropathies que l'on sait

pouvoir guérir rapidement ne fera préférer une petite dose si une dose massive est nécessaire. Celle-ci possède dans ces cas trop d'avantages, les arthropathies ne peuvent entrer en ligne de compte. On emploiera un sérum chauffé et assez vieilli, mais il s'agit ici d'une mesure générale non spéciale aux arthropathies. Parmi les médicaments prescrits à titre préventif, le chlorure de calcium, préconisé par M. Netter à la suite des travaux de M. Wright, est le plus classique. Son action est inconstante et les statistiques favorables s'appliquent surtout aux éruptions, il reste sans effet sur les arthropathies. Quant à la méthode désensibilisatrice de M. Besredka nous n'avons pas à la juger ici puisque les arthropathies ne sont pas en général des accidents de réinjection.

Préventivement on n'est pas très armé contre les arthropathies sériques. Ayant recommandé d'éviter le froid il ne reste qu'à bien surveiller le malade afin d'agir d'une façon précoce.

CONCLUSIONS

Parmi les accidents sériques, les arthropathies tiennent une place plus importante que celle qui leur a été faite, jusqu'ici, tant au point de vue de la pratique que de la doctrine.

I. — Les arthropathies sériques se déclarent de dix à quatorze jours après l'injection de sérum. De tous les accidents sériques, ce sont elles qui présentent la plus longue incubation.

II. — Cliniquement les arthropathies affectent des aspects divers. Elles peuvent toucher un petit nombre ou un grand nombre de jointures. Elles sont bien rarement mono-articulaires.

III. — Le rhumatisme sérique s'accompagne de troubles généraux importants; mais le syndrome urologique est peut-être de tous le plus intéressant. Il consiste en oligurie avec diminution des phosphates et augmentation accentuée des purines éliminées.

IV. — L'évolution du rhumatisme sérique est courte, la guérison est constante; les récidives sont rares même si le sujet subit une réinjection (différence avec l'urticaire).

IV. — Le diagnostic est généralement aisé. La localisation cervicale et temporo-maxillaire a quelquefois donné lieu à de curieuses méprises en faisant croire à un tétanos inexistant.

VI. — La fréquence des arthropathies sériques est toujours moindre que celle des autres accidents sériques. Elle est influencée par divers facteurs.

1^o Conditions inhérentes à l'individu :

L'âge est une condition prédisposante. Mais c'est spécialement chez les tuberculeux et les gouteux que les arthropathies sériques s'observent avec la plus grande fréquence;

2^o Conditions inhérentes à la toxicité du sérum :

Conditions contre lesquelles on lutte avantageusement par la vieillesse, le chauffage, une sélection rigoureuse des animaux producteurs;

3^o Conditions inhérentes à la technique :

La dose. — La fréquence des arthropathies croît proportionnellement à la dose injectée.

Le mode d'introduction. — Les arthropathies succèdent en général aux injections sous-cutanées. Elles sont exceptionnelles après des injections rectales, intrarachidiennes ou intraveineuses.

La répétition des injections. — Les injections subintrantes ont tendance à prolonger l'incubation. Par contre les réinjections ont une influence médiocre sur les arthropathies. Si elles récidivent elles sont toujours légères.

VII. — Le mécanisme du rhumatisme sérique paraît être de même ordre que celui de la goutte aiguë. Il s'agit d'une auto-intoxication due au *contre-coup* de l'injection de sérum et non d'une intoxication directe par celui-ci. La preuve en est que les arthropathies sériques se déchaînent au moment précis où tout sérum a disparu de la circulation ; que cliniquement elles se rencontrent spécialement chez les arthritiques (goutteux) ; qu'elles présentent avec la goutte les plus grandes analogies urologiques.

VIII. — Elles guérissent sous l'action de la chaleur, des diurétiques ; du salicylate et de la teinture de colchique.

Vu, le Doyen,

ROGER.

Vu, le Président,

E. SERGENT.

*Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,*

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING. — *Bulletin Etudes scientifiques de la tuberculose*, 1909, 11^e Congrès de médecine 1910, v. II, p. 318.
- BARBIER. — *Bul. Soc. Pédiatrie*, 15 mars 1904.
- BASSAL ET SERR. — *Archives Médicales de Toulouse*, 1911-1912.
- BEGLÈRE, CHAMBON ET MÉNARD. — *Annales Institut Pasteur*, 1896.
- BELIN. — C. R. Société Biologie, 15 avril-13 juin 1910.
- L. BERNARD, DEBRE ET PORAK. — *Presse Médicale*, 5 oct. 1912.
- L. BERNARD ET PARAF. — *Bul. Soc. Etudes Scientif. de la Tuberc.*, avril 1911.
- BERNARDBERG. — Thèse de Paris, 1893-94.
- BESREDKA. — *Annales Inst. Pasteur*, 15 sept. 1909. — *Annales Inst. Pasteur*, 1907, p. 777.
- BINET. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, 1921.
- BORDES. — *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 août 1895.
- BROCA. — *Revue Mal. de l'enfance*, 1895, p. 32.
- BROUGHTON. — *Journal Amer. Médic. Association*, 27 déc. 1919.
- BURLUREAUX ET LEGENDRE. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, nov. 1895.
- CALMETTE. — *Annales Inst. Pasteur*, 1899, p. 865.
- CARDEILLAC. — Thèse de Paris, 1895-96.
- CAUCHOIS. — *B. Soc. chirurgie*, 5 juin 1912.
- CARNOT ET SLAVU. — *B. Soc. Biologie*, 11 juin 1910.
- CHAUFARD. — XIII^e Congrès de Médecine, 1912.
- CHANTEMESSE. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 17 mars 1901.
- CHARRIN ET ROGER. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 déc. 1894.
- COLDEFY. — Thèse de Paris, 1902-1903.
- COMBES. — *Rev. Méd. Suisse Romande*, 1908.
- COMBY. — Société Pédiatrie, 15 mars 1904. *Presse Méd.*, 24 janv. 1918.
- COURMONT. — *Lyon Médical*, 1904, p. 975. — La maladie du sérum. Nouv. traité de médec.
- D'ARTHROS ET ENGELHARDT. — *Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 avril 95.
- DESGREZ. — Th. de Paris, 1895.
- DOPTER. — La dysenterie bacillaire, nouveau traité de méd.
- DROUET. — Th. de Paris, 1918-19.
- ESCHERICH. — *Bulletin Médical*, 1902, p. 86.
- GILLARD. — Th. de Paris, 1919.

- GILLETTE. — Cf. *Presse Médicale*, 1909, n° 40.
- GUINARD. — *Bul. Soc. Etudes scientifiques de la tuberculose*.
- HAYEM. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 29 mars 1895.
- JOUSSET. — *Journal Méd. Français*, décembre 1918. — *Presse Médicale*, 5 août 1918.
- JOUSSET ET BINET. — *B. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 18 mars 21.
- KARLINSKY. — *Wien. Méd. Woch*, Cf Th. Paix.
- KLEIN. — *The Lancet*, 1^{er} nov. 1919.
- KUSS. — *Bul. Soc. Etudes Scient. de la Tuberc.*, 11 mars 1909.
- LEGENDRE. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 déc. 1894.
- LESNE ET CH. RICHEL. — *Journal Méd. Français*, janv. 1913.
- P. L. MARIE. — *Bull. Soc. Biologie*, 1916.
- MARTIN. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 nov. 1915. — Seroth. antidiph. cabl. Gilbert Carnot.
- MOIZART. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 déc. 1894.
- MONGOUR. — *Journal de Médecine de Bordeaux*, 9 mars, 7 juin 1895.
- MOSEK. — Cf. *Bull. Médical*, 8 oct. 1902.
- MYA. — *La Sperimentale*, 1895, p. 104.
- NELLER. — *Bul. Soc. Biologie*, 22 oct. 1915.
- PERU. — *Lyon Médical*, déc. 1919. *Annales de médecine*, 1920, T. VII, n° 3. — *Journal Méd. de Lyon*, 1920, 20 février.
- POIX. — Thèse de Paris, 1896-97.
- RAUCHFUSS. — Cf. *Bulletin Médical*, 1902, p. 86.
- RENON. — XI^e Congrès de médecine, 1910. — *Bul. Soc. Etudes scientif. de la tuberculose*, 1911.
- RICHEL. — *Bul. Soc. Biol.*, janvier 1891. — *Ann. Inst. Past.*, oct. 1907.
- RIST. — *Bul. Soc. Etudes scient. tuberc.*, 1911.
- ROGER. — *Presse médicale*, 1895.
- ROMNICIANO. — *Mercredi Médical*, 24 avril 1895.
- ROUX. — *Annales Inst. Pasteur*, oct. 1894.
- RUMINO ET BORDONI. — *La Réforma médica*, oct. 1889.
- SALIMBENI. — *Annales Institut Pasteur*, 1899, p. 865.
- SEVESTRE. — *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31 janv. 96.
- TESSIER. — *Lyon Médical*, 1904, T. II, p. 981.
- THAON. — Congrès de Médecine, 1912.
- VAILLARD. — *Gaz. des Hôp.*, 19 janv., 16 fév., 28 mai 1909.
- VERMALET MICHELEAUX. — *Gaz. des Hôpitaux*, 1908, p. 1719.
- VON PIRQUET ET SCHICK. — *Die Serumkrankheit*.
- VON SWONTAG. — *Arch. de Méd. des Enfants*, avril 1910.
- WALLER. — *The Lancet*, 1 nov. 1919.
- WEILL HALLE ET P. P. LÉVY. — *B. Soc. Méd. Hôp*, 25 fév. 1921.
-

Limoges, Imp. Commerciale Perrette
